

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses
in Kassel
Direktor: Prof. Dr. med. W. Wepler

HÄUFIGKEIT UND URSACHE DER FETTLER
IN DREI AUSGEWÄHLTEN JAHRGÄNGEN
(1956/57, 1964, 1970)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

WERNER OTTMAR
aus Kassel

Marburg/Lahn 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses
in Kassel
Direktor: Prof. Dr. med. W. Wepler

HÄUFIGKEIT UND URSACHE DER FETTLLEBER
IN DREI AUSGEWÄHLTEN JAHRGÄNGEN
(1956/57, 1964, 1970)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

WERNER OTTMAR

aus Kassel

Marburg/Lahn 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 6.Mai 1975
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Wepler
Correferent: Prof. Dr. med. P. Schmitz-Moormann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Ätiologie der Fettleber	2
3. Pathogenese der Fettleber	3
I. Alkohol - toxische Fettleber	3
II. Diabetische Fettleber	4
4. Verlaufsformen der Fettleber	4
5. Material und Methoden	8
6. Ergebnisse	10
7. Diskussion	14
8. Zusammenfassung	20
9. Literaturverzeichnis	21

Einleitung

Die Fettleber hat in den letzten 15 Jahren zunehmende Bedeutung gewonnen. Das ist auf Überernährung, Störungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und mangelnde körperliche Betätigung sowie sicher auf den häufigeren Nachweis durch Leberbiopsie zurückzuführen. Dadurch ist eine exakte Bestätigung der unsicheren klinischen Diagnose möglich geworden.

Das Problem der Fettspeicherung in der Leber ist seit langer Zeit bekannt. 1836 hat ADDISON (zit. b. THALER, 56) erstmals Verfettungen in zirrhotisch veränderten Lebern beschrieben. 1839 sah ROKITANSKY (50) die Fettleber als Vorläufer der Zirrhose bei Alkoholikern.

Biochemisch versteht man unter Fettleber eine vermehrte Einlagerung von Neutralfetten in die Leberzellen infolge gestörter Zellfunktion. Pathogenetisch zählt man sie zu den Hepatosen; das sind Erkrankungen, die durch - oft stoffwechselbedingte - toxische Schädigungen der Leberzellen verursacht werden (WILDHIRT, 70). Hierbei stehen neben exogenen Substanzen, wie Alkohol, Tetrachlorkohlenstoff u.a., endogene Prozesse im Rahmen einer Fett- oder Kohlenhydratstoffwechselstörung im Vordergrund.

WILDHIRT (70) bezeichnet die so entstandenen Parenchymschäden als primäre Leberzelldegeneration. Nach KALK (28), THALER (58) und WEPLER (68,69) ist die Fettspeicherung der Leberzellen auch bei schweren Formen ein reversibler Prozeß, sofern die schädigende Noxe ausgeschaltet werden kann. Davon zu unterscheiden ist die irreversible degenerative Leberzellverfettung, die mit Funktionsverlust einhergeht. Die Einteilung der Fettleber nach Schweregraden ist von den Untersuchern abhängig und variiert stark.

Jede Leberzelle enthält normalerweise geringe Mengen feindispersen Fettes, das etwa 2 - 4% des Leberfeuchtgewichtes ausmacht und in maskierter Form vorliegt (KUNTZ, 35; AVENARIUS, 2). Erst wenn das Fett in größeren Mengen auftritt - etwa ab 5% - wird es lichtoptisch sichtbar (THALER, 58). Bei einem Fettgehalt des Leberfeuchtgewichtes von mehr als 10% sprechen KUNTZ (35) und THALER (58) von einer Fettleber mäßigen Ausmaßes. In ausgeprägten Fällen beträgt die Fettspeicherung 25% und in seltenen massiven Fällen mehr

als 50% des Leberfeuchtgewichtes. KALK (29) und WEPLER (68) sprechen von einer Fettleber erst, wenn etwa 50% der Leberzellen Fett gespeichert haben. Ist der Prozentsatz geringer, sollte man nur von Fettspeicherung sprechen.

KUNTZ (35) unterscheidet drei Formen der Leberzellverfettung:

1. nach der Anordnung: a. herdförmig
 b. diffus
2. nach der Größe: a. kleintropfig
 b. mittelgroßtropfig
 c. großtropfig
3. nach der Lokalisation: a. diffus im Läppchen verteilt
 b. zonal, läppchenperipher
 c. zonal, läppchenzentral

Mäßige Fetteinlagerungen sind bei disseminiertem Vorkommen klinisch und morphologisch weitgehend ohne Bedeutung. Anders sieht es aus, wenn die Fettspeicherung größere Parenchymbezirke (herdförmige Verfettung) oder das gesamte Parenchym (diffuse Verfettung) betrifft, wobei die Größe der Fetttropfen variiert. Bei verstärkter Verfettung kann es zu Zerreißen der Leberzellmembran und zur Bildung von Fettzysten kommen, was einer schon erheblichen Parenchymschädigung entspricht (THALER, 63 ; HARTROFT, 25 ; KUNTZ, 35).

Die Kalksche Einteilung in Stadium 1, 2, 3 ist inzwischen verlassen worden.

Ätiologie der Fettleber

Die Entstehung einer Fettleber führt man auf bestimmte lipogene Faktoren zurück. POPPER (47) sieht drei ätiologische Hauptfaktoren:

1. Nahrungsfaktoren (Hunger, Überernährung, Vitaminmangel)
2. Stoffwechselfaktoren (endokrin bedingte Fett- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen)
3. Toxische Faktoren (exogene und endogene Substanzen sowie Hypoxämie)

THALER (58) richtet seine Einteilung der Ätiologie der Fettleber nach der Häufigkeit der verursachenden Noxe:

1. Chronischer Alkoholismus
2. Diabetes Mellitus
3. Überernährung

4. Mangelerkrankung
5. Essentielle Hyperlipämie
6. Medikamentös bzw. toxisch bedingt
7. Idiopathisch

Pathogenese der Fettleber

Die Pathogenese der Fettleber wird im folgenden Beispiel der alkohol - toxischen (I) und der diabetischen (II) Fettleber untersucht.

I. Die alkohol - toxische Fettleber:

Prinzipiell lassen sich zwei Grundvorgänge unterscheiden, die bei der Entstehung einer alkohol - toxischen Fettleber eine Rolle spielen:

1. Eine alkoholbedingte toxische Schädigung der Leberparenchymzelle, ihrer Struktur und ihres Protein-stoffwechsels (BÖHLE, 7; KALK, 29), die zu Leberzelldegeneration im Sinne einer alkoholischen Hepatose (WILDHIRT, 70; v. OLDERSHAUSEN, 46) führt.
2. Metabolische Beeinflussung des Leberstoffwechsels, und zwar des Kohlenhydrat - und Fettstoffwechsels:
 - a.) Gesteigerte Mobilisation freier Fettsäuren aus den peripheren Fettdepots unter Vermittlung von Katecholaminen (Alkohol stimuliert die sympathischen Nervenendigungen im Fettgewebe) und vermehrte Einschleusung dieser Verbindungen in die Leber (THALER, 58; ESTLER, 18; BÖHLE, 7).
 - b.) Vermehrte intrahepatische Fettsäuresynthese: Alkohol wird im unstrukturierten Hyaloplasma der Leberzelle vorwiegend durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) abgebaut. Durch die Oxydation entsteht Acetyl - Coenzym A, wobei durch den anfallenden Wasserstoff das Nicotin-Amid-Dinucleotid (NAD) zu NADH_2 reduziert wird (LIEBER, 40; DOLIF, 17).

Dies führt zu einem hepatischen NADH_2 -Anstieg, der eine Einschränkung der Fettsäureoxydation bewirkt (LIEBER, 40). Die Reoxydation des NADH_2 zu NAD erfolgt durch Aufbau von Fettsäuren in den Leberzellen aus Acetyl - Coenzym A und dem anfallenden Wasserstoff (LIEBER, 40).

- c.) Gesteigerte intrahepatische Veresterung von Fettsäuren zu Triglyceriden infolge eines vermehrten Angebotes von 1 - Glycerophosphat aus einem vermehrten Glucoseabbau (AMMON, 1; ESTLER, 18; Böhle, 7).
- d.) Verminderte Abgabe von Lipoproteiden aus der Leber bei gleichzeitigem Eiweißmangel (AMMON, 1; BÖHLE, 7).

Der Schädigungstyp ist unabhängig von der Art des zugeführten Alkohols (Bier, Wein, Schnaps), lediglich die Intensität des Alkoholgenusses ist von Bedeutung (WEPLER, 69; LELBACH, 37, 38, 39). Ein gelegentlicher Alkoholexzeß führt nicht zu einem Leberschaden (KNICK, 32), wohl aber regelmäßiger Alkoholkonsum.

II. Die diabetische Fettleber:

Die Ursache der diabetischen Leberzellverfettung ist ein erhöhtes Neutralfettangebot an die Leber aus den Depotfetten über das Blut (HARTMANN, 24; BAIER, 3), verbunden mit einer Verwertungsstörung der Fettsäureabbauprodukte (Coenzym - A - Acetat) in der Leber infolge des Mangels an verwertbarem Zucker und seinen Abbauprodukten, insbesondere des Oxalacetats (HARTMANN, 24). Das bei der Fettsäureoxydation anfallende NADH_2 wird unter Bildung von Ketonkörpern unter Energieverlust (bis zu diesem Schritt ist erst $1/4$ der Energie ausgeschöpft) ausgeschieden und so wieder freies Coenzym A gewonnen (HARTMANN, 24). Dieser "Luxusstoffwechsel" (THALER, 64) verschlingt einen Großteil der freigesetzten Fettsäuren, so daß beim Jugenddiabetiker trotz erhöhter Blutlipide selten Fettlebern beobachtet werden (THALER, 64; BAIER, 3; KUNTZ, 35).

Die Fettleber des Altersdiabetikers ist nach BERINGER und THALER (5) im allgemeinen eine Mastfettleber. Der Grad der Leberzellverfettung sei weder mit der Schwere noch mit der Dauer des Diabetes, jedoch mit dem Grad des Übergewichts korreliert.

Verlaufsformen der Fettleber

Die Entstehungsgeschwindigkeit der Fettleber hängt von der Art der auslösenden Noxe ab. So kann eine toxische Fettleber sehr schnell (innerhalb von wenigen Tagen) entstehen, während andere Formen zumindest Wochen benötigen.

Die Fettspeicherung kann über lange Zeit bestehen bleiben, ohne daß sie zu irgendwelchen funktionellen Schäden an der Leber führt (KALK, 28; THALER, 56,57,58; GROS, 21). Nach Ausschaltung der auslösenden Noxe geht die Leberzellverfettung innerhalb kurzer Zeit vollständig zurück (KALK, 28; THALER, 56, 57, 58, 60, 61). Jedoch sind auch andere Verläufe möglich. Entsprechend älteren Vorstellungen (KALK, 28, 30; THALER, 56, 57, 58, 60; v. OLDERSHAUSEN, 46; GROS, 21; MARKOFF, 43) wird der Verlauf der Fettleber dadurch bestimmt, daß zur unkomplizierten Leberzellverfettung entzündliche und degenerative Vorgänge hinzutreten können und somit eine Leberzirrhose entstehen kann. Heute (BIANCHI, 4; POPPER, 48; WEPLER, 69; HANEFELD, 22; AVENARIUS, 2) sieht man keine kausalen Zusammenhänge zwischen Fettleber und Zirrhose mehr, sondern ist der Meinung, daß auf dem Boden einer Fettleber - infolge einer herabgesetzten Widerstandskraft gegenüber Alltagsnoxen - eine Virushepatitis leichter angehen kann, und über diese sich eine Leberzirrhose entwickeln kann. Die verschiedenen Ansichten über die Zusammenhänge zwischen Fettleber und Leberzirrhose werden im folgenden dargestellt: KALK (29) sieht in der Verfettung der Leberzellen das Übergangsstadium zur Leberzirrhose und eine periportale Infiltration als pathogenetisch wichtigste Veränderung. Daran schließen sich durch Einbruch von Rundzellen und Fibrocyten in die Leberläppchen Parenchymnekrosen an (KALK, 28). THALER (56, 57, 58, 60, 61, 62) hingegen sieht die Leberzirrhose nicht als direkte Folge der Leberzellverfettung an, sondern glaubt, daß Zirrhose und Fettleber unabhängig voneinander durch die verursachende Noxe ausgelöst werden. Diese These wird durch die Untersuchungen von FAHR (19), der 1909 in seinem Untersuchungsgut bei 309 Trinkern 289 Fettlebern, aber nur 11 Leberzirrhosen fand, und von LELBACH (39) unterstützt. Auch v. OLDERSHAUSEN (45, 46) und GROS (21) fanden zwischen Ausmaß der Leberzellverfettung und Leberzellnekrosen keinerlei Beziehungen. Sie führen die Leberzellnekrosen auf eine direkte Schädigung der Leberzellen (z.B.: durch Alkohol) zurück.

Die Untersuchungen von LEEVY (36) erhärten dies: Alkoholschaden führt in der Leber zu einer gesteigerten DNS - Synthese im Mesenchym und an den Gallengängen, während eine reine Leberzellverfettung keinen diesbezüglichen Effekt hat. Die Zirrhosenentwicklung erfolgt über die " Fettleberhepatitis" (THALER, 56,57,58,60, 61, 62, 63, 64), deren akute Form mit schweren degenerativ nekrotisierenden Parenchymveränderungen einhergeht und zu Parenchymschmelze neigt (THALER, 59, 63). Bei dieser Form, die die Ausnahme darstellt, kann in kurzer Zeit eine post-nekrotische Leberzirrhose entstehen (THALER, 56), wie DENK (14) an Verlaufsbeobachtungen von Alkoholikern mit "Fettleberhepatitis" zeigen konnte. THALER (59) unterscheidet hierbei noch einen zentrilobulären und einen diffusen Nekrosotyp. Am häufigsten ist ein chronisch-schleichender Verlauf, bei dem die Narbenbildung nach rezidivierenden Nekroseherden schließlich zu einer Zerstörung der Läppchenstruktur führt (THALER, 60). "Fettleberhepatitiden" werden vor allem durch den chronischen Alkoholismus verursacht, können aber auch - seltener und in leichter Form - durch andere steatogene Mechanismen (z.B.: Diabetes mellitus) bedingt sein (DENK, 14; THALER, 57, 58; GROS, 21). WILDHIRT (70) und SCHMID (52) beschreiben die Entwicklung einer Leberentzündung aus einer Fettleber, die als "unspezifische reaktive (Begleit-) Hepatitis" bezeichnet wird (WILDHIRT, 70; BIANCHI, 4), und von BIANCHI (4) von der "floriden alkoholischen Hepatitis" abgegrenzt wird.

Aus klinischer Sicht stellt sich die Frage, warum nur ein geringer Teil der Fettlebern in eine Leberzirrhose übergeht. Über die Zirrhosefrequenz bei Alkoholikern geben an: FAHR (19) : 3,3% (1909); LELBACH (38) : 12,0%; v. OLDERSHAUSEN (46) : 17,4%. Neben der Dauer und Intensität des Alkoholismus scheinen auch andere Faktoren (hormonelle, ernährungsmäßige und genetische) bei der Entstehung einer alkohol - toxischen Leberzirrhose mitzubestimmen. So lassen z.B. Delir - Patienten keine stärkeren alkohol - toxischen Veränderungen an der Leber erkennen (SCHMIDT, D.S.: pers. Mitteilung, 1974, Kassel).

Schlechte Ernährungslage bzw. Eiweißmangel sollen die Entstehung einer Fettleber bzw. einer Leberzirrhose fördern (THALER, 58; ALMON, 1; BODE, 6). KALK (27) fand bei Kriegsheimkehrern Hunger als Ursache der Leberzirrhose nach Fettleber. CHVOSTEK (11) erklärt die unterschiedliche Empfindlichkeit der Leber gegenüber chronischer Alkoholintoxikation mit konstitutionellen Gegebenheiten.

Man kann annehmen (BIANCHI, 4; WEPLER, 69; HANEFELD, 22; AVMARIUS, 2), daß eine mit Fett überladene Leber dem Einfluß zusätzlicher Schädigungen mehr ausgesetzt ist als ein voll funktionstüchtiges Organ. So sieht POPPER (47) in zusätzlich auftretenden Infekten diejenigen Ursachen, die der Entwicklung einer Leberzirrhose auf dem Boden einer Fettleber Vorschub leisten. AVMARIUS (2) konnte im Tierversuch nachweisen, daß durch Sesamöl erzeugte Fettlebern eine stärkere Schädigung durch Äthylalkohol im Vergleich zu den Kontrolltieren aufweisen. Die Beziehungen zwischen Dauer und Menge des Alkohols einerseits und Zirrhosefrequenz andererseits wurde besonders eingehend von LELBACH (37, 38, 39) untersucht: Die Schwere des Leberschadens ist abhängig von der Menge täglich genossenen Alkohols, wobei die kritische Grenze für das Risiko des Auftretens eines schweren Leberschadens bei 160 g reinen Alkohol pro Tag zu liegen scheint. Bei einem täglichen Alkoholkonsum von weniger als 80 g ist die Gefahr der Schädigung gering. Außerdem korreliert die Schwere des alkoholischen Leberschadens mit der Dauer des Alkoholabusus. So fand LELBACH (38) bei einer durchschnittlichen Alkoholzufuhr von 163 g/ die über 3,6 Jahre in 53% eine Fettleber und in 10% eine Leberzirrhose. Bei einer täglichen Alkoholzufuhr von 227 g über 21,6 Jahre fand sich bereits bei 82% ein Mesenchymbau der Leber und in 51% der Fälle eine fortgeschrittene Leberzirrhose.

Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leberzirrhose sehen KALK und CREUTZFELDT. KALK (29) fand bei 32% der von ihm untersuchten Diabetiker eine Leberzirrhose und ist der Meinung, daß diese sich auf dem Boden der diabe-

tischen Fettleber entwickeln. Demgegenüber glaubt CREUTZFELDT (13), daß die Koindenz der Leberzirrhose mit dem Diabetes mellitus nicht die Folge des Diabetes ist. Er fand bei Diabetikern häufiger eine Leberzirrhose als bei Nichtdiabetikern (12,3% : 3,3%), und daß in 60,3% der Kombinationsfälle von Leberzirrhose und Diabetes mellitus die Leberzirrhose die erste Krankheit war. Demnach beruht die Häufigkeit der Kombination beider Krankheiten also darauf, daß eine Leberzirrhose zu einer Störung der Glucosetoleranz führt (sog. hepatogener Diabetes). Keinen diesbezüglichen Zusammenhang sieht SHERLOCK (53) und führt dies auf eine Untersuchung zurück, bei der die Leberzirrhose beim Diabetiker nicht häufiger als beim Nichtdiabetiker ist (5,7% : 6,4%). Kommen Leberzirrhose und Diabetes gleichzeitig vor, so liegen andere ätiologische Faktoren als der Diabetes zugrunde.

Material und Methoden

Den statistischen Untersuchungen liegen die Befunde von insgesamt 11 442 Leberbiopsien zugrunde. Diese verteilen sich auf die folgenden Jahrgänge:

1956/57	1453 Biopsien
1964	3425 Biopsien
1970	6604 Biopsien

Da die untersuchten Biopsien nicht allein aus dem nordhessischen Raum, sondern z.T. aus weiten Teilen der Bundesrepublik stammen, kann das Ergebnis dieser Untersuchungen nicht als repräsentativ für eine bestimmte geographische Zone betrachtet werden.

Von einer Fettleber sprechen wir - einer besonderen Definition unseres Hauses entsprechend - erst, wenn mehr als 50% der Leberzellen Fett gespeichert haben. Bei geringeren Fetteinlagerungen deuten wir diese Befunde als Fettspeicherung.

Ätiologisch wurden die Fettleberbefunde in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Alkoholbedingte Fettleber
2. Diabetische Fettleber
3. Fettleber bei Hepatitis

4. Toxische Fettleber (außer alkohol-tox.)

5. Alimentäre (Mast) und ungeklärte, sog.

idiopathische Fettleber

Die hierbei angewandten Kriterien stützen sich auf die in diesem Institut erarbeiteten histologischen Merkmale (WEPLER, WILDHIRT, 68) :

1. Alkoholbedingte Fettlebern weisen neben einer positiven Anamnese an histologischen Merkmalen auf:

- a. Vorwiegend mittelgroßtropfige Leberzellverfettung gleichmäßig über die Leberläppchen verteilt
- b. An den Leberzellen: Schwellung, Aufhebung der Zellgrenzen, verdämmernde Kerne bei meist feinwabigen Protoplasma (WEPLER, 69)
- c. Verbreiterung und Ausstrahlung der Portalfelder
- d. Mesenchymunruhe
- e. Sternzellsiderose und Siderose der Leberzellen (herdförmig) = "Säufereisen"
- f. Gitterfaserkollagenisierung im Sinne sog. Maschendrahtfibrose (WEPLER)

2. Diabetische Fettleber:

- a. Lochkerne (Glykogenspeicherung)
- b. Leberzellverfettung
- c. Sternzellverfettung
- d. Unregelmäßigkeit der Leberzellkerne (Schwellung, Entzündung, Hyperchromasie, Pyknose)

3. Fettleber bei Hepatitis:

Eine Fettleber bei Virushepatitis ist ungewöhnlich und zeigt histologisch neben der Leberzellverfettung die typischen Zeichen einer Virushepatitis.

4. Toxische Fettleber:

Zu dieser Gruppe gehören Parenchymschäden, die durch Medikamente (Halothan, Barbiturate, Neoteben etc.), gewerbliche Gifte (CCl_4 , Phosphor) sowie pflanzliche Gifte (Amanitin, Phalloidin) hervorgerufen werden. Die alkohol - toxische Fettleber wird auf Grund ihrer besonderen Bedeutung gesondert behandelt.

- a. Läppchenzentrale Nekrose mit Untergang der Parenchymzellen bei erhaltenem Mesenchymgerüst

b. Leberzellverfettung und Zeroidspeicherung, die sich vor allem an der Grenze zum erhaltenen Parenchym manifestiert

5. Sog. idiopathische Fettleber:

Bei diesen Fällen lassen sich weder klinische, anamnestisch. noch histologische Kernzeichen finden, die eine Klärung des Befundes ermöglichen. Dieser Gruppe mußte auch die Mastfettleber zugeordnet werden, da auf den Untersuchungsanträgen meist keine Angaben über das Körpergewicht vermerkt waren.

Weiterhin wurde untersucht, wie sich die verschiedenen Fettleberbefunde auf Männer und Frauen verteilen, und es wurde eine Einteilung in drei Altersgruppen (21 - 40 Jahre, 41 - 60 Jahre, 61 - 80 Jahre) vorgenommen.

Ergebnisse

Auswertung von insgesamt 11 442 Leberpunktionen:

Tabelle 1: Häufigkeit von Fettleber, Fettspeicherung und Befunden ohne Fettspeicherung:

	Fettleber	Fettspeicherung	ohne Fetteinlagerung
1956/57	8,2%	56,1%	35,7%
1964	18,3%	50,9%	30,8%
1970	19,1%	55,6%	25,3%

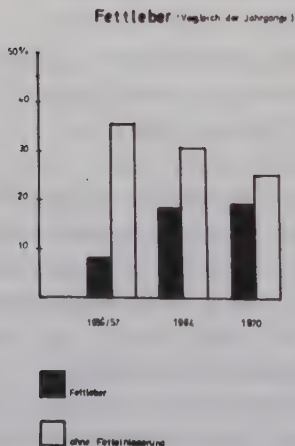


Abb. 1

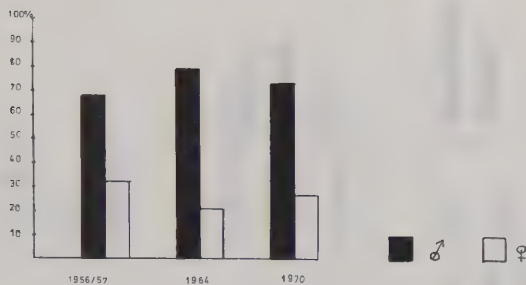


Abb. 2

Tabelle 2: Ätiologie der Fettleber

	1956/57	1964	1970
% Gesamt	8,2%	18,3%	19,1%
Toxikologische Fettleber	1,7%	22,3%	32,8%
Endokrinische Fettleber	11,0%	23,4%	17,1%
Fettleber bei Hepatitis	11,0%	9,9%	3,9%
Chronische Fettleber	1,7%	2,1%	0,2%
Idiopathische Fettleber	74,9%	43,5%	45,6%

Abb. 3 a

Ätiologie der Fettleber

(innerhalb der Jahrgänge)

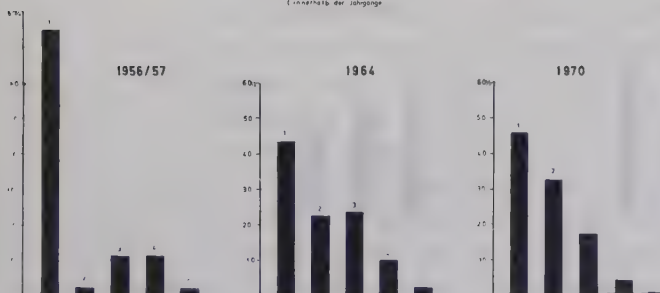


Abb. 3 b

Ätiologie der Fettleber

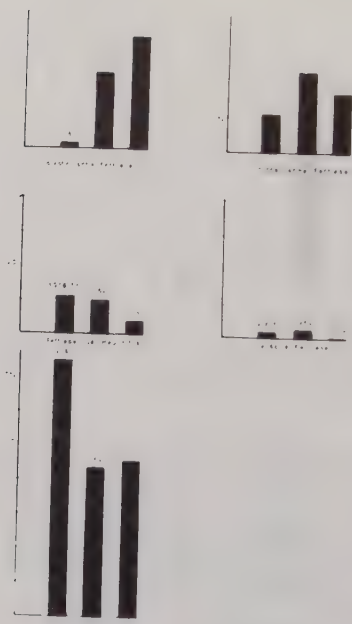


Abb. 3c

Ätiologie der Fettleber

Anteil der verschiedenen Ursachen

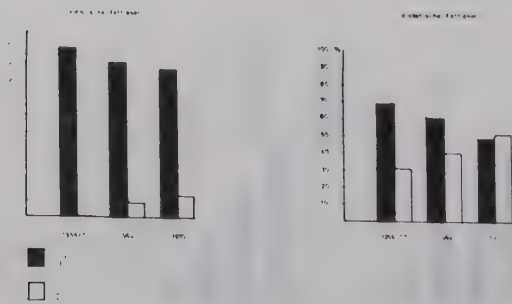


Abb. 4

Verteilung der Fettleber nach Alter und Geschlecht

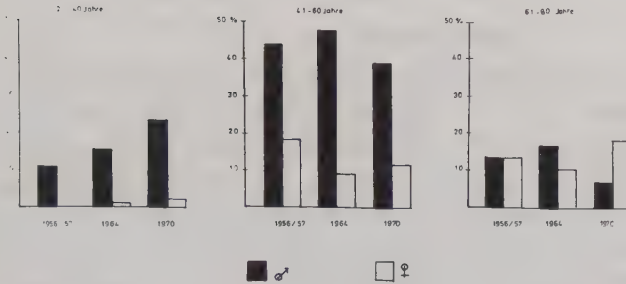


Abb. 5

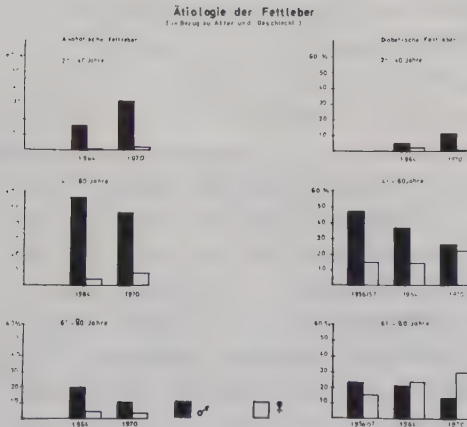


Abb. 6

Tabelle 3: Statistische Berechnungen:

Die statistischen Berechnungen wurden in Verbindung mit Dipl.-Psych. M. TÜCKE, Institut für medizinisch - biologische Statistik und Dokumentation der Philipps - Universität Marburg/Lahn, Direktor: Prof.Dr.P. IHM, durchgeführt.

3 - 1:	$\chi^2 = 125,83$	$p < 0,001$
3 - 2:	$\chi^2 = 6,80$	$p < 0,01$
3 - 3:	$\chi^2 = 12,82$	$p < 0,001$
3 - 4:	$\chi^2 = 101,06$	$p < 0,001$
3 - 5:	$\chi^2 = 1,74$	nicht signifikant
3 - 6:	$\chi^2 = 16,04$	$p < 0,001$
3 - 7:	$\chi^2 = 10,85$	$p < 0,001$

3 - 8:	$\chi^2 =$	4,59	nicht signifikant
3 - 9:	$\chi^2 =$	27,59	$p < 0,001$
3 - 10:	$\chi^2 =$	72,66	$p < 0,001$
3 - 11:	$\chi^2 =$	34,82	$p < 0,001$

Diskussion

Die von uns festgestellte statistische signifikante Erhöhung (Tab. 3 - 1) der Fettleber im Punktionsmaterial zwischen 1956 und 1970 ist wohl im wesentlichen auf den gestiegenen Lebensstandard, verbunden mit Überernährung, erhöhtem Alkoholkonsum und auf mangelnde körperliche Betätigung zurückzuführen. Im gleichen Maße nahmen auch die Befunde ohne jegliche Fettspeicherung in unserem Punktionsmaterial ab. Die für 1956/57 festgestellte Häufigkeit der Fettleber von 8,2% der Leberbiopsien stimmt mit den Angaben in der Literatur im wesentlichen überein:

BAIER (3) fand für 1956 in 7,7%, BÖHLE (8) in 6% der Biopsien eine Fettleber, und WILDHIRT (71) gibt für 1958 8% an. Für das Jahr 1964 (eigene Untersuchungen: 18,3%) geben ungefähr übereinstimmende Werte (THALER, 58; WEIDEMANN, 66; v. OLDERSHAUSEN, 46; BAIER, 3 und KALK, 29) an, die sich zwischen 20,1% und 21,5% bewegen. Höhere Werte, zwischen 26,8% und 50,0% geben RÜSCH (51), HOFSTETTER (26), KINZLMEIER (31), KUNTZ (35), AVENARIUS (2) und BÜTTNER (9) an. Deutlich niedrigere Werte (um 10%) finden sich bei WEWALKA (67) und DITTRICH (15).

Für 1970 finden sich in der Literatur höhere Werte als die von uns festgestellten 19,1% (THALER (64) : 26,5%, KUHN (34) : 35,6%, wobei allerdings Fettspeicherung und Fettleber zusammengefasst werden.

Die zum Teil sehr unterschiedlichen Angaben dürften auf regionale Besonderheiten und auf unterschiedliche Auswahlkriterien zurückzuführen sein. Die von uns gefundenen Ergebnisse lassen sich gut mit denen von BÖHLE (8) vergleichen, der bei jährlichen Untersuchungen eine kontinuierliche Zunahme der Fettleber von 1955 bis 1961 und danach eine gleichbleibende Tendenz bis 1966 feststellte.

In allen untersuchten Jahrgängen finden sich am häufigsten Fettlebern in der Alterstufe zwischen 41 und 60 Jahren, wobei allerdings eine stat. signifikante Abnahme (Tab. 3 - 2) von 62,3% (1956/57) auf 49,9% (1970) zu beobachten ist. Dem gegenüber ist bei jüngeren Menschen eine deutliche, statistisch signifikante Zunahme von 10,9% (1956/57) auf 25,6% (1970) zu verzeichnen (Tab. 3-3). Dies deutet darauf hin, daß Krankheiten, die zu einer Fettleber führen können, heute häufiger schon in jungen Jahren aufzutreten scheinen. In dieser Alterstufe ist der Anteil der Frauen besonders gering, was auch GROS (21), RÖSCH (51), KUHN (34) und SZARVAS (54) feststellten. Auch sonst ist die Fettleber bei Frauen weitaus seltener als bei Männern anzutreffen (zwischen 20,8% und 32%), was mit den Angaben in der Literatur im wesentlichen übereinstimmt (THALER, 56; GROS, 21; KUHN, 34). Wesentlich höher liegt SZARVAS (54) mit 50%, deutlich niedriger RÖSCH (51) mit 12,8% .

In unserem Punktionsmaterial findet sich eine deutliche Zunahme der alkohol - toxischen Fettleber von 1,7% (1956/57) auf 22,3% (1964) und 32,8% (1970). Diese statistisch signifikante (Tab. 3 - 4) Erhöhung der alkohol - toxischen Fettleber kann nur als Folge des angestiegenen Alkoholkonsums gewertet werden: Tabelle 4: Verbrauch von verschiedenen Alkoholika pro potentiellen Verbraucher (alle Personen über 15 Jahren) pro Jahr (Stat. Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland):

	Bier	Branntwein	Sekt
1936	58,70 l	1,12 l	0,16 l
1957	81,84 l	1,60 l	0,59 l
1964	158,00 l	3,10 l	2,03 l
1970	184,00 l	3,92 l	2,42 l

Zu den Werten von 1956/57 muß einschränkend gesagt werden, daß damals die heute bekannten histologischen Kriterien des Alkoholschadens noch nicht so geläufig waren wie sie es heute sind, und somit die Diagnose im wesentlichen aus der Anamnese abgeleitet werden mußte. Hinzu kommt, daß stärkerer Alkoholgenuß - insbesondere bei Frauen - häufig verschwiegen wird. So konnte 1956/57 nur zweimal die Dia-

gnose einer alkohol - toxischen Fettleber aus dem Funktionsmaterial gestellt werden. In Wahrheit dürfte der Anteil wesentlich höher liegen: 1956/57 wiesen 21% der Fettlebern histologisch Fibrosen auf, 11% Entzündungserscheinungen; von diesen Fettlebern würde man heute sicher einen Teil der alkohol - toxischen Fettleber zuordnen können. Somit würde sich der relativ höhere Anteil dieser Befunde im Vergleich zu den anderen Jahrgängen erklären.

1964 betrug der Anteil der Frauen an der alkohol - toxischen Fettleber 8,7%, 1970 12,9%, eine steigende Tendenz, aus der sich allerdings keine Signifikanz ableiten läßt (Tab. 3-5). Auch die alkohol - toxischen Fettlebern finden sich gehäuft zwischen 41 und 60 Jahren; es ist jedoch auch hier eine statistisch signifikante Verschiebung (Tab. 3 - 6) nach unten zu beobachten.

So hat sich der Anteil der 21 - 40jährigen zwischen 1964 und 1970 mehr als verdoppelt (16,6% bzw. 33,7%).

In der Literatur finden sich z.T. stark differierende Angaben. So gibt BÜHLE (8) für die Jahrgänge 1956/57 5,3%, für 1957/58 jedoch schon 33,9% alkoholische Fettlebern in seinem Material an. Für 1964 geben KINZLMEIER (31), GROS (21), AVENARIUS (2), BÜHLE (8), BAIER (3), THALER (56), DITTRICH (15) und LEEVY (36) Werte zwischen 30,0% und 77,0% an, die z.T. wesentlich über den von uns gemachten Beobachtungen von 22,3% liegen. Niedrigere Werte, die von 8,0% bis 16,0% reichen, finden SZARVAS (54), BÖTTNER (9) und KALK (29).

Die Diskrepanz zwischen 8,0% (SZARVAS, 54) und 77,0% (LEEVY, 36) läßt sich u.U. durch die verschiedenen Auswahlkriterien bzw. Zielrichtungen der Verfasser und regionale Schwankungen erklären. Mit dem für 1970 gefundenen Wert von 32,8% für alkohol - toxische Fettlebern lassen sich zeitlich gesehen die Untersuchungen von RÜSCH (51) und KUHN (34) vergleichen, die in 42,9% bzw. in 39,1% der Fälle alkohol - toxische Fettlebern fanden.

Wie wir fand auch BÜHLE (8) bei dem Anstieg der alkohol - toxischen Fettleber zunehmend Frauen beteiligt.

RÜSCH (51) gibt hingegen nur einen Anteil von 3,4% an. Eine signifikante und mit unseren Ergebnissen weitgehend übereinstimmende Häufung in jüngeren Jahren stellte auch RÜSCH (51) fest.

Die statistisch signifikante Abnahme der diabetischen Fettleber im Biopsiematerial von 23,1% (1964) auf 17,1% (1970) (Tab. 3 - 7) ist wohl auf die besseren Möglichkeiten der Diagnostik sowie auf eine verbesserte Therapie im Sinne einer exakteren Einstellung des Diabetes mellitus zurückzuführen, wobei besonders die Insulintherapie von Bedeutung ist: BERINGER und THALER (5) fanden, daß nur die Insulintherapie eine signifikante Beziehung zum Schweregrad der Leberzellverfettung aufweist. Geht man davon aus, daß die Fettleber des Altersdiabetikers eine Mastfettleber ist (BERINGER und THALER (5)), so leuchtet der niedrige Wert von 11% in 1956/57 ein, da zu dieser Zeit die Adipositas in weitaus geringerem Maße als heute zu beobachten war. Der Anteil der Frauen an der diabetischen Fettleber steigt von etwa 1/3 der Fälle (31% in 1956/57) auf gut die Hälfte an (51,0% in 1970), wobei sich eine Signifikanz nicht ableiten läßt (Tab. 3-8). Diabetische Fettlebern finden sich am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren, kommen aber auch in höherem Alter noch gehäuft vor, was der Häufigkeit des Altersdiabetes entsprechen dürfte. Bei den unter 40jährigen sind die diabetischen Fettlebern weitaus seltener, nämlich 5,6% (1964) bzw. 10,2% (1970). Diese Zahlen entsprechen in etwa der Diabeteshäufigkeit in dieser Altersgruppe (nach dem 45. Lebensjahr sind 11mal mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als vor dieser Altersgrenze (MEHNERT, 44)). Bei den jugendlichen Diabetikern sind fast ausschließlich Männer befallen (Abb. 6). Die Häufigkeit der diabetischen Fettleber im Punktionsmaterial schwankt bei den verschiedenen Autoren stark. Mit unserem für das Jahr 1964 gefundenen Wert von 23,4% lassen sich in etwa die Werte von SZARVAS (54), AVENARIUS (2), GROS (21) und THALER (56), die zwischen 21,0% und 26,0% liegen, vergleichen. Höhere Werte (zwischen 37,0% und 47,0%) geben THALER (58), BAIER (3) und KALK (29) an, niedrigere Werte (zwischen 11,4% und 17,8%) DITTRICH (15), KINZLMEIER (31) und RÖSCH (51). Der für 1970 gefundene Wert von 17,1% läßt sich zeitlich gesehen gut mit den Untersuchungen von RÖSCH (51) und KUHN (34) vergleichen. Ausgehend von einem Diabetikerkrankengut fanden verschiedene Autoren Werte, die naturgemäß höher liegen als die oben angeführten:

THALER (58) und KALK (28) bis 48%, bis 70% bei CREUTZFELDT (12) und ROBBERS (49), bei BAIER (3) gar 92%, wobei allerdings nur Altersdiabetiker berücksichtigt wurden. Bei jugendlichen Diabetikern konnten keine, oder nur selten Fettlebern nachgewiesen werden (THALER, 64; BAIER, 3).

28,5% der Patienten sind nach RÜSCH (51) Frauen, ein Wert, der unter den von uns gemachten Beobachtungen (Abb. 4) liegt. Vergleicht man die alkoholische und die diabetische Fettleber miteinander, so kann festgestellt werden, daß 1964 die alkohol - toxische und die diabetische Fettleber in etwa gleich häufig vorkamen, während 1970 die alkohol - toxische Fettleber eindeutig überwiegt (Tab. 2).

Vergleich der alkoholischen mit der diabetischen

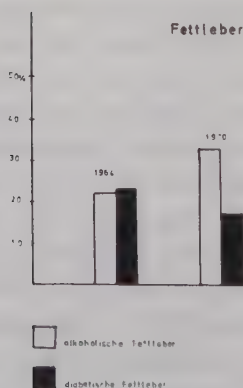


Abb. 7

Außerdem tritt die alkohol - toxische Fettleber zunehmend mehr in jüngeren Jahren auf, während die diabetische Fettleber dagegen vorwiegend bei den älteren Jahrgängen vorkommt, was sich statistisch sichern lässt (Tab. 3 - 9 und 3 - 10).

Tabelle 5: Vergleich der alkoholischen mit der diabetischen Fettleber:

		bis 50 J.	über 50 J.
1964	alk. Fettleber	44,7%	55,3%
	diab. Fettleber	16,0%	84,0%
1970	alk. Fettleber	61,1%	38,9%
	diab. Fettleber	25,5%	74,5%

Vergleich der alkoholischen mit der diabetischen Fettleber

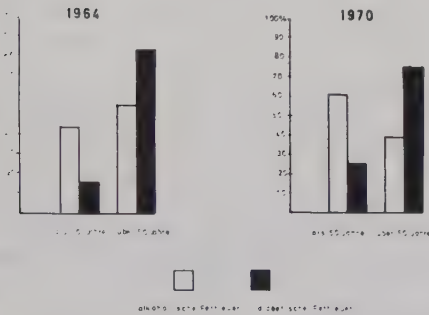


Abb. 8

Diese Feststellung machte auch RÖSCH (51). Der Abfall der Fettleber bei Hepatitis zwischen 1956/57 und 1970 (Tab. 2) ist signifikant (Tab. 3 - 11). Sicherlich sind früher Fettlebern mit Entzündungserscheinungen eher einer Hepatitis zugeordnet worden; heute würde man dagegen öfter eine Alkoholhepatitis diagnostizieren. Der Anteil der toxischen Fettleber ist in allen Jahrgängen gering. Die sogenannte idiopathische Fettleber ist in allen Jahrgängen am häufigsten, was z.T. auf die Auswahlkriterien zurückzuführen ist. Auch hier kann eine Zunahme bei den jüngeren Jahrgängen festgestellt werden. Die in der Literatur angegebenen Werte schwanken zwischen 11,7% und 35,0%, wobei diese Differenzen sicher durch die teilweise

sehr stark differierenden Auswahlkriterien bedingt sind:
BÖTTNER (9), THALER (58), SZARVAS (54), DITTRICH
(15), RÖSCH (51), GROS (21) und ADEMARIUS (2).

Zusammenfassung

Anhand der Befunde von Leberpunktaten, die - in 3 ausgewählten Jahrgängen (1956/57, 1964 und 1970) - im Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses in Kassel untersucht wurden, wurde die Häufigkeit und die Ätiologie der Fettleberbefunde festgestellt und eine Einteilung in Altersgruppen vorgenommen. Dabei fand sich zwischen 1956/57 und 1970 ein Anstieg der Fettleber von 8,2% auf 19,1%. Insbesondere trifft dies auf die alkohol - toxische Fettleber zu, die 1970 schon etwa 1/3 der Fettleberbefunde ausmacht, wobei hier eine besondere Zunahme in der Altersstufe zwischen 21 und 40 Jahren festzustellen ist. Frauen sind nur in geringem Maße (12,9% in 1970) an der alkohol - toxischen Fettleber beteiligt, wobei allerdings eine ansteigende Tendenz festzustellen war, die sich jedoch statistisch nicht sichern ließ. Demgegenüber findet sich bei der diabetischen Fettleber eher eine abnehmende Tendenz; sie tritt - besonders bei Frauen - gehäuft im Alter auf, während bei Jüngeren fast ausschließlich Männer befallen sind.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMMON, H.P.T.: Additive Wirkung von Alkohol und Eiweißmangel auf die Einlagerung von Fett in die Leber.
Acta hepato - splen. 17 (1970), 330 - 344
2. AVENARIUS, H.J. und W. EGER: Alkoholfettleber und Sekundärschaden.
Materia med. Nordmark 19 (1967), 283 - 298
3. BAIER, H., B. KNICK, A.v.d. EMDEN und J. RÜCKES:
Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Med. Welt 35 (1964), 1813 - 1822 und 1861 - 1864
4. BIANCHI, L.: Punktat - Morphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1967
5. BERINGER, A. und H. THALER: Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettleber.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 836 - 838
6. BODE, CH., H. GOEBELL und M. STÄHLER: Einfluß von Proteinmangel und Alkoholzufuhr auf die Aktivität der Alkohol - Dehydrogenase in der Leber.
In: AMMON, R., U. RITTER: Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1971, 156 - 158
7. BÖHLE, E.: Biochemie der Leberschädigung durch Alkohol.
In: KÜHN, H.A. und H. LIEHR: Aktuelle Hepatologie,
3. Lebersymposium in Vulpera, 1968
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1969, 60 - 69
8. BÖHLE, E., W. ERB und W. SIEDE: Alkohol und Fettleber.
Internist 9 (1968), 247 - 255
9. BÖTTNER, H. und H.W. REINECKE: Leberzirrhose und Fettleberbefunde in unserem Krankengut.
Med. Klin. 58 (1963), 2143 - 2146
10. BRAUNSTEINER, H., R. DI PAULI, S. SAILER und F. SANDHOFER:
Cholelithiasis und latent diabetische Stoffwechsellage.
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966), 44 - 46
11. CHVOSTEK, F.: Zur Pathogenese der Leberzirrhose.
Wien, klin. Wschr. 34 (1922), 381

12. CREUTZFELDT, W.: Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber.
Acta hepato - splen. 6 (1959), 156 - 177
13. CREUTZFELDT, W. : Diabetes mellitus und Leberzirrhose.
In: KÜHN, H.A. und H. LIMHR: Aktuelle Hepatologie,
3. Lebersymposium in Vulpera, 1968
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1969, 43 - 50
14. DENK, H., I. LEODOLTER, H. SCHNACK und H. THALER:
Klinisch - bioptische Untersuchungen über den Verlauf der Fettleberhepatitis.
Wien. klin. wscrh. 82 (1970), Heft 6, 98 - 101
15. DITTRICH, H. und E. SEIFERT: Klinische und diagnostische Probleme der Fettleber.
Z. Gastroenterologie 2 (1964), 123 - 132
16. DIWOK, K.: Leberveränderungen bei Psoriasis vulgaris.
Dtsch. Z. Verdau.- Stoffwechselkr. 31 (1971), 231 - 235
17. DOLIF, D.: Biochemie des Äthanols.
Therapiewoche 38 (1972), 3117 - 3120
18. ESTLER, C.-J.: Tierexperimentelle Studien über den Einfluß von Alkohol auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Leber.
Arzneim. forsch. 19 (1969), Heft 5, 794 - 796
19. FAHR, T.: Zur Frage des chronischen Alkoholkonsums.
Verh. dtsh. path. Ges. 13 (1909), 162
20. GEROK, W.: Pathogenese, Diagnose und Therapie der Fettleber.
Med. Welt 24 (1973), 862 - 865
21. GROS, H. und E. MÜHLER: Ätiologie und klinische Bedeutung der Fettleber.
Med. Klin. 60 (1965), 125 - 129
22. HANEFELD, M., H. STÖTZNER, U. JAROS und F. RENGGER:
Untersuchung der Beziehungen zwischen Fettgehalt der Leber und reaktiver Hepatitis.
Zschr. inn. Med. 27 (1972), Heft 16, 702 - 705
23. HARTMANN, F., R.G. HESS: Untersuchung über die Bedeutung des Lecithins im Fettstoffwechsel an der experimentellen Fettleber der Ratte.
Dtsch. Zschr. Verdauungskrrh. 18 (1958), 155 - 160
24. HARTELMANN, F.: Zur Pathologie der Fettleber.
Acta hepato - splen. 10 (1963), 3 - 18

25. HARTHOFF, W.S. and E.A. PORTH: The Effect of Dietary Factors in the Development of a Fatty Liver.
Fettstoffwechsel 3, Fettleber
Pallas Verlag, Locinam bei München, S. 41 - 44
26. HOPSEETTER, J. - R., P.DE WERRA: La stéatose du foie, étiologie et formes clinique.
Gastroenterologica 103 (1965), 245
27. KALK, H.: Hunger als Ursache der Leberzirrhose-
Die Zirrhose der Heimkehrer.
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 225 - 229
28. KALK, H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959), 1117 - 1121
29. KALK, H.: Über die Fettleber.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 1141 - 1147
30. KALK, H.: Über die Beziehung zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 1898
31. KINZELMEIER, H., H. RAMPT: Ätiologische Faktoren und klinische Befunde bei Leberverfettung.
Z. Gastroenterologie 1 (1963), 227 - 235
32. KNICK, B.: Aktuelle Probleme der Fettleber.
Dtsch. med. J. 19 (1968), 329 - 394
33. KÜHN, H.A., F. WEGENER und J. KAHN: Akute Fettleber in der Schwangerschaft mit tödlichem Ausgang.
Acta hepato - splen. 14 (1967), 65 - 80
34. KUHN, G. und F. NIDOBITEK: Die Häufigkeit der Fettleber im Biopsiematerial.
Z. Gastroenterologie 10 (1972), 181 - 188
35. KUNTZ, E.: Die Fettleber
Einteilung, Ätiopathogenese und Klinik.
Münch. med. Wschr. 113 (1971), 1540 - 1549
36. LEEVY, C.M., W. TEN HOVE, M. HOWARD: Mesenchymal-Cell Proliferantion in Liver Disease of the Alcoholic.
J. Amer. med. Ass. 187 (1964), 598 - 600
37. LELBACH, W.K.: Zur leberschädigenden Wirkung verschiedener Alkoholika.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 233 - 238
38. LELBACH, W.K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus.
Acta hepato - splen. 14 (1967), 9 - 39
39. LELBACH, W.K.: Die alkoholische Fettleber - Ihre

- Rückbildung durch Alkoholabstinenz.
Münch. med. Wschr. 46 (1971), 1549 - 1557
40. LIEBER, C.S., R. SCHMID: The Effect of Ethanol on Fatty Acid Metabolism; Stimulation of Hepatic Acid Synthesis in Vitro.
J. clin. Invest. 40 (1961), 394 - 399
41. LIEBER, C.S.: Alcohol and the Liver.
Progreß in liver disease. Vol. 2 , 134 - 155
Grune and Stratton, London, New York 1965
42. LIEBER, C.S.: Origin and Pathogenesis of Fatty Acids Accumulation in the Liver During Prolonged Ethanol Consumption.
In: Metabolic Changes induced by Alcohol.
Ed. by G.A. MARTINI
Springer - Verlag, Berlin 1971, 212 - 216
43. MARKOFF, N. und E. KAISER: Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis. Methodik, Diagnostik, Therapie.
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1962
44. MEHNERT, H., H. FÖRSTER: Stoffwechselkrankheiten (Biochemie und Klinik).
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1970
45. v. OLDERSHAUSEN, H.F.: Zur sozialmedizinischen Bedeutung und Pathogenese der alkoholischen Leberschäden.
In: WANNEGAT, L. (Hrsg.): Leber, Haut und Skelett
Stuttgart 1964, 164
46. v. OLDERSHAUSEN, H.F.: Über die Pathogenese alkoholischer Leberschäden.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 867 - 874
47. POPPER, H.: Die Leber - Struktur und Funktion.
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1961
48. POPPER, H.: Morphologic and Biochemical Aspects of Fatty Liver.
Acta hepato - splen. 8 (1961), 279 - 292
49. ROBBERS, H.: Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 112 - 113
50. ROKITANSKY, C.A.: Skizze der Größen- und Formabweichungen der Leber.
Med. Jahrb. d. kais.-königl. Österr. Staates
Bd. 20 (Wien 1839), 577

51. RÖSCH, D., J. WEISE: Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik.
Acta hepato - splen. 18 (1971), 104 - 119
52. SCHMID, M.: Die chronische Hepatitis - Vergleichende klinische und bioptische Untersuchung.
Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1966
53. SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
J.F. Lehmanns Verlag, München 1965
54. SZARVAS, F., M. HÓDI, A. TISCAI und K. KOVÁCS:
Über die Fettleber. Eine klinisch - pathologische Analyse von 100 Fällen.
Med. Klin. 59 (1964), 648 - 650
55. TAKÁČ, A., H.-G. LANGSCH: Leberverfettung bei Diabetes mellitus - Klinischer und morphologischer Beitrag.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 1148 - 1152
56. THALER, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Leberzirrhose.
Virch. Arch. path. Anat. 335 (1962), 180 - 210
57. THALER, H.: Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleiterkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 1049 - 1055
58. THALER, H.: Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 7 (1966), 21 - 27
59. THALER, H.: Hépatites éthyliques aiguës et subaiguës et leurs conséquences Étude histologique.
Rev. int. Hépat. 18 (1968), 171 - 177
60. THALER, H.: Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhosen.
Dtsch. med. J. 19 (1968), 369 - 375
61. THALER, H.: Die Klinik der präzirrhotischen alkoholischen Leberschädigung.
In: KÜHN, H.A. und H. LIEHR: Aktuelle Hepatologie, 3. Lebersymposium in Vulpera, 1968, 71 - 77
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1969
62. THALER, H.: Alkohol und Leberschaden.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1213 - 1217

63. TÄLDER, H.: Leberbiopsie.
Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969
64. TÄLDER, H.: Ätiologie und Therapie der Fettleber.
Dtsch. med. J. 23 (1972), 648 - 653
65. ULBRICHT, J.: Hypoxämische Fettleber bei Überlastung
des rechten Herzens, insbesondere durch Lungen-
emphysem.
Acta hepato - splen. 11) 1964), 231 - 240
66. WEIDEMANN, H., J. KÜCKER: Zur Differentialdiagnose
zwischen chronischer Hepatitis und Fettleber.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 209 - 215
67. WEWALKA, F.: Pathologie und Klinik der Fettleber.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 35 - 41
68. WEPLER, W. und E. WILDMIRT: Klinische Histo-
pathologie der Leber.
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1968
69. WEPLER, W.: Die pathologische Anatomie der Leber-
schädigung durch Alkohol.
In: KÜHN, H.A. und H. LIEHR: Aktuelle Hepatologie,
3. Lebersymposium in Vulpera, 1968, 55 - 59
G. Thieme - Verlag, Stuttgart 1969
70. WILDMIRT, E.: Leberdegeneration und chronische
Hepatitis.
Acta hepato - splen. 9 (1962), 245 - 252
71. WILDMIRT, E.: Über die Häufigkeit der Fettleber
aus klinischer Sicht.
Fettstoffwechsel 3, Fettleber, S. 36 - 38
Pallas Verlag, Lochham bei München 1968

Herrn Prof. Dr. W. Wepler möchte ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit sowie für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates danken.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. D.S. Schmidt für seine hilfreichen Hinweise und Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Als zweiter Sohn des Dr. med. Walter Ottmar und seiner Frau Lucie, geb. Walsdorf wurde ich in Kassel am 25. Mai 1948 geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Bürgerschule Wilhelmshöhe. 1959 wechselte ich in die Wilhelmschule in Kassel, wo ich am 19. Juni 1967 das Abitur bestand.

Für das Wintersemester 1967/68 bekam ich die Zulassung für das Medizinstudium an der Philipps - Universität in Marburg.

Am 1.10.1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 18.3.1970 die ärztliche Vorprüfung jeweils mit der Gesamtnote " gut ".

Vom 1.9.1970 bis 13.10.1970 war ich in der Abteilung für Innere Medizin im Burgfeldkrankenhaus in Kassel als Famulus beschäftigt.

In den folgenden Jahren machte ich von der Möglichkeit einer Auslandsfamulatur Gebrauch.

Vom 1.9.1971 bis 30.9.1971 famulierte ich in dem Kardiologischen Zentrum der Klinicne bolnice in Ljubljana/Jugoslavien.

Vom 1.8.1972 bis 31.8.1972 famulierte ich in der gynäkologischen Abteilung des Centrallasarettet in Uddevalla in Schweden.

Am 8.1.1974 bestand ich die ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote " sehr gut ".

Vom 22.4.1974 bis 21.8.1974 arbeitete ich im Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses in Kassel als Medizinalassistent.

In der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg war ich vom 1.11.1974 bis 28.2.1975 als MA tätig.

Meine akademischen Lehrer waren
die Herren Professoren

Berendes, Buchholz, Dimroth, Exner, Friedrich,
Graul, Hamelmann, Hensel, Hess, Hort, Jacob,
Karlson, Koecke, Koransky, Linneweh, Mann,
Martini, Nultsch, Petry, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Siegert, Straub, Voss, Walcher u.a.

in Marburg/Lahn

